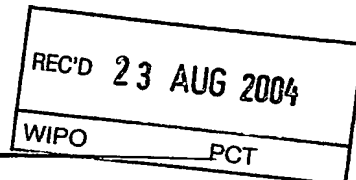




PCT/FR 2004/001159



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

ret depot

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

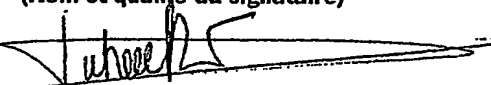

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

| | | | |
|---|----------------------|--|----------------------------|
| REMISE DES PIÈCES DATE 15 MAI 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0305826 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 15 MAI 2003 | | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Marie-Claude DUTRUC-ROSSET RHODIA SERVICES Direction de la Propriété Industrielle 40, rue de la Haie-Coq 93306 AUBERVILLIERS CEDEX | |
| Vos références pour ce dossier (facultatif) R 03053/MCDR | | | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | | | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| Demande de brevet | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Demande de certificat d'utilité | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande divisionnaire | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande de brevet initiale | | N° _____ Date ____/____/____ | |
| ou demande de certificat d'utilité initiale | | N° _____ Date ____/____/____ | |
| Transformation d'une demande de brevet européen | | <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____ | |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCÉDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-HETEROATOME. | | | |
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation _____ Date ____/____/____ N° _____ Pays ou organisation _____ Date ____/____/____ N° _____ Pays ou organisation _____ Date ____/____/____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| Nom ou dénomination sociale | | RHODIA CHIMIE | |
| Prénoms | | | |
| Forme juridique | | | |
| N° SIREN | | 6 . 4 . 2 . 0 . 1 . 4 . 5 . 2 . 6 | |
| Code APE-NAF | | | |
| Adresse | Rue | 26, quai Alphonse Le Gallo | |
| | Code postal et ville | 92512 | BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX |
| Pays | | France | |
| Nationalité | | Française | |
| N° de téléphone (facultatif) | | 01 55 38 40 00 | |
| N° de télécopie (facultatif) | | | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

| | | | |
|---|----------------------|--|---------------------|
| REMISE EN MÉTAL DATE 15 MAI 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0305826 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | Réservé à l'INPI | |
| Vos références pour ce dossier : (facultatif) | | R 03053 | |
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | DUTRUC-ROSSET | |
| Prénom | | Marie-Claude | |
| Cabinet ou Société | | RHODIA SERVICES Direction de la Propriété Industrielle | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | 11065 | |
| Adresse | Rue | 40, rue de la Haie-Coq | |
| | Code postal et ville | 93306 | AUBERVILLIERS CEDEX |
| N° de téléphone (facultatif) | | 01 53 56 54 11 | |
| N° de télécopie (facultatif) | | 01 53 56 54 10 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| Paiement échelonné de la redevance | | Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI | |
|  DUTRUC-ROSSET Marie-Claude | |  | |

PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-HETEROATOME.

La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison
5 carbone-hétéroatome, de préférence carbone-azote par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile.

L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un procédé d'arylation de dérivés organiques azotés.

10 Il existe de nombreux composés importants utilisés dans le domaine agrochimique et pharmaceutique, par exemple, les arylhydrazines ou arylhydrazones qui résultent de l'arylation d'un composé nucléophile azoté par création d'une liaison carbone-azote.

Les réactions d'arylation font intervenir un catalyseur et plusieurs types de
15 catalyseurs homogènes ou hétérogènes ont été décrits.

Le palladium est couramment utilisé pour cette réaction. Ainsi, Buchwald
et al (US 6 235 936) ont décrit un procédé d'arylation, de vinylation ou
d'alcynylation d'hydrazines, d'hydrazones, d'hydroxylamines et d'oximes
20 consistant à faire réagir le composé azoté avec un substrat aromatique comprenant un carbone activé par un groupe partant, en présence d'un catalyseur d'un métal de transition, éventuellement d'un ligand le plus souvent une phosphine.

Afin de promouvoir la réactivité soit du catalyseur, soit du substrat, il peut
être nécessaire d'introduire une base. Bien que toutes sortes de base soient
25 mentionnées dans le brevet cité, il ressort que les seules bases exemplifiées sont le tert-butylate de sodium ou le carbonate de césium.

L'inconvénient de mettre en œuvre de telles bases est qu'elles sont onéreuses. De plus, le tert-butylate de sodium est d'une manipulation mal aisée car il est très hygroscopique.

30 L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé palliant les inconvénients précités.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente
invention, un procédé de création d'une liaison carbone-hétéroatome par
35 réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un hétéroatome susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison carbone-hétéroatome, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, éventuellement d'un ligand,

caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un hydroxyde métallique ou d'ammonium associé à un solvant de type alcool.

Il a maintenant été trouvé qu'il était possible d'effectuer le couplage entre un substrat insaturé et un composé nucléophile en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium dès lors que cette dernière était associée à un solvant de type alcool.

Il a également été trouvé qu'il n'était pas possible de faire appel à un solvant organique aprotique, notamment de type hydrocarbure mis en œuvre seul, mais qu'il convenait dès lors qu'il était en mélange avec un solvant de type alcool.

Un tel procédé est économiquement beaucoup plus avantageux et facilement transposable à l'échelle industrielle.

Selon une première variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction d'arylation en faisant réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un composé nucléophile de préférence azoté.

Selon une autre variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction de vinylation ou d'alcynylation en faisant réagir respectivement un composé présentant une double ou triple liaison en position α d'un groupe partant et un composé nucléophile de préférence azoté.

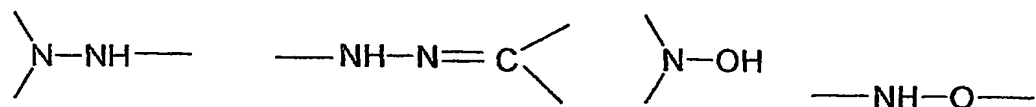
Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on utilise le terme « arylation » avec une signification extensive puisque l'on envisage la mise en œuvre d'un composé de type aromatique qu'il soit carbocyclique ou

hétérocyclique.

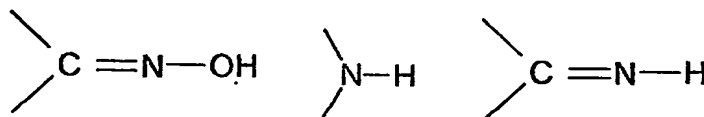
On entend par « aromatique » la notion classique d'aromaticité telle que définie dans la littérature, notamment par J. March « Advanced Organic Chemistry », 4^{ème} ed., John Wiley & Sons, 1992, pp 40 et suivantes.

Par « composé nucléophile », on entend un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome d'oxygène et/ou au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre : ledit atome d'azote pouvant être apporté par un groupe fonctionnel ou inclus dans un cycle sous forme de NH.

Ainsi le substrat nucléophile comprend au moins un atome ou groupe suivant tel que notamment :



3



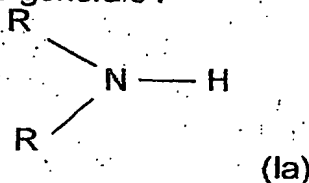
Selon une autre variante de l'invention, le composé nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

Composés nucléophiles.

Le procédé de l'invention intéresse un nombre important de composés nucléophiles et des exemples sont donnés ci-après, à titre illustratif et sans aucun caractère limitatif.

Une première catégorie de substrats auxquels s'applique le procédé de l'invention sont les amines primaires ou secondaires et les imines.

Plus précisément, les amines primaires ou secondaires peuvent être représentées par une formule générale :



dans ladite formule (1a) :

- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- au plus l'un des groupes R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène.

Dans la formule (1a), les différents symboles peuvent prendre plus particulièrement la signification donnée ci-après.

Ainsi, R_1 et R_2 peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

Plus précisément, R_1 et R_2 représentent préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié, de préférence en C_1 à C_{12} , et encore plus préférentiellement en C_1 à C_4 .

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène, soufre, azote ou phosphore) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

- 5 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants (par exemple, halogène, ester, amino ou alkyl et/ou arylphosphine) dans la mesure où ils n'interfèrent pas.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend
10 un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

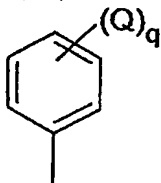
Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxyle, sulfonyle etc...

- 15 Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en
20 particulier, les groupes alkyle, alkoxy en C₁ à C₄.

Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes arylkyle de préférence en C₇ à C₁₂, notamment benzyle ou phényléthyle.

- 25 Dans la formule générale (Ia), les groupes R₁ et R₂ peuvent représenter également indépendamment l'un de l'autre un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, généralement en C₃ à C₈, de préférence à 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué. Comme exemples préférés de ce type de groupes, on peut citer les
30 groupes cyclohexyle éventuellement substitués par des groupes alkyles linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les groupes R₁ et R₂ peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre, un groupe hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (F₁) :

(F₁)

dans laquelle :

- q représente un nombre entier de 0 à 5,
- Q représente un groupe choisi parmi un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C₁ à C₆, un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, en C₁ à C₆, un groupe alkylthio linéaire ou ramifié en C₁ à C₆, un groupe -NO₂, un groupe -CN, un atome d'halogène, un groupe CF₃.

R₁ et R₂ peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné aromatique polycyclique avec les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péricondensés. On peut citer plus particulièrement un groupe naphthyle ; ledit cycle pouvant être substitué.

R₁ et R₂ peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné polycyclique constitué par au moins 2 carbocycles saturés et/ou insaturés ou par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés. Généralement, les cycles sont en C₃ à C₈, de préférence en C₆. Comme exemples plus particuliers, on peut citer le groupe bornyle ou le groupe tétrahydronaphtalène.

R₁ et R₂ peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène ; les atomes de carbone de cet hétérocycle pouvant également être substitués.

R₁ et R₂ peuvent aussi représenter un groupe hétérocyclique polycyclique défini comme étant soit un groupe constitué d'au moins deux hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés, ou soit un groupe constitué par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri- condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués.

A titre d'exemples de groupements R₁ et R₂ de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les groupes furyle, thiényle, isoxazolyle, furazanyle, isothiazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrannyle, phosphino et les groupes quinolyle, naphtyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle.

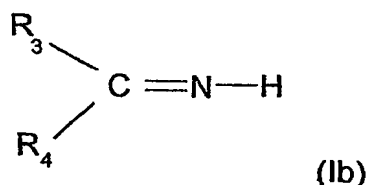
Le nombre de substituants présents sur chaque cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturation sur le cycle. Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle est aisément déterminé par l'homme du métier.

5 Les amines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ia) dans laquelle R_1, R_2 , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C_1 à C_{15} , de préférence de C_1 à C_{10} , un groupe cycloalkyle de C_3 à C_8 , de préférence en C_5 ou C_6 , un groupe aryle ou arylalkyle de C_6 à C_{12} .

10 Comme exemples plus particuliers de groupes R_1 et R_2 , on peut mentionner les groupes alkyle de C_1 à C_4 , phényle, benzyle ou naphtyle.

Comme exemples plus spécifiques d'amines répondant à la formule (Ia), on peut mentionner l'aniline, la N-méthylaniline, la diphenylamine, la benzylamine, la dibenzylamine.

15 Pour ce qui est des imines, elles peuvent être représentées par la formule suivante :



dans ladite formule :

- R_3 et R_4 , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (Ia),

20 - au plus l'un des groupes R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène.

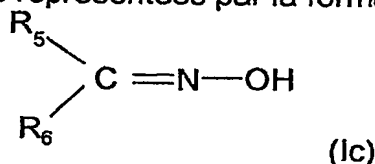
Les imines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ib)

~~dans laquelle R_3, R_4 , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C_1 à C_{15} , de préférence de C_1 à C_{10} , un groupe cycloalkyle de C_3 à C_8 , de préférence en C_5 ou C_6 , un groupe aryle ou arylalkyle de C_6 à C_{12} .~~

25 Comme exemples plus particuliers de groupes R_3 et R_4 , on peut mentionner les groupes alkyle de C_1 à C_4 , phényle, benzyle ou naphtyle.

D'autres nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les oximes et les hydroxylamines.

Les oximes peuvent être représentées par la formule suivante :



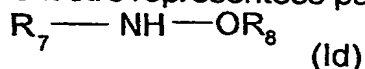
30

dans ladite formule :

- R_5 et R_6 , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (Ia),

- au plus l'un des groupes R_5 et R_6 représente un atome d'hydrogène.

Les hydroxylamines peuvent être représentées par la formule suivante :



dans ladite formule :

- 5
- R_7 a la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (Ia) à l'exception d'un atome d'hydrogène,
 - R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des
- 10 groupes précités,

Les oximes ou hydroxylamines mises en œuvre préférentiellement répondent aux formules (Ic) ou (Id) dans lesquelles R_5 , R_6 , R_7 , représentent plus particulièrement un groupe alkyle de C_1 à C_{15} , de préférence de C_1 à C_{10} , un groupe cycloalkyle de C_3 à C_8 , de préférence en C_5 ou C_6 , un groupe aryle ou

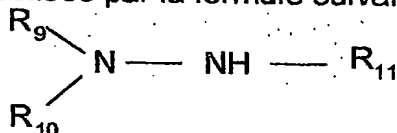
15 arylalkyle de C_6 à C_{12} .

Comme exemples plus particuliers de groupes R_5 , R_6 , R_7 , on peut mentionner les groupes alkyle de C_1 à C_4 , phényle, benzyle ou naphthyle.

Pour ce qui est de R_8 , il s'agit préférentiellement d'un groupe alkyle de C_1 à C_4 ou d'un groupe benzyle.

20 L'invention vise plus particulièrement les composés nucléophiles de type hydrazine.

Ils peuvent être symbolisés par la formule suivante :



(Ie)

dans ladite formule :

- 25
- R_9 , R_{10} , R_{11} , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (Ia).
 - R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur G,
 - au plus l'un des groupes R_9 et R_{10} représente un atome d'hydrogène.
 - ou encore, R_9 et R_{10} peuvent être liés de manière à constituer avec les
- 30 atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Les hydrazines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ie) dans laquelle R_9 , R_{10} , identiques ou différents représentent un groupe alkyle

de C₁ à C₁₅, de préférence de C₁ à C₁₀, un groupe cycloalkyle de C₃ à C₈, de préférence en C₅ ou C₆, un groupe aryle ou arylalkyle de C₆ à C₁₂.

Comme exemples plus particuliers de groupes R₉ et R₁₀, on peut mentionner les groupes alkyle de C₁ à C₄, phényle, benzyle ou naphthyle.

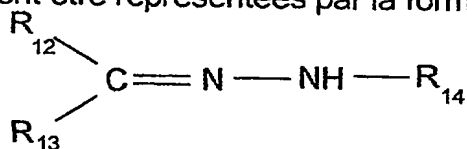
5 R₉ et R₁₀ peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des
10 composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6. R₉ et R₁₀ forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

Dans la formule (Ie), R₁₁ représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C₁ à C₁₂; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C₂ à C₁₂; un groupe cycloalkyle de préférence en C₃ à C₁₂; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C₆ à C₁₂.
15

R₁₁ représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle C₁–C₄.

Il est à noter que lorsque le substrat nucléophile comprend un groupe NH₂ dont les deux atomes d'hydrogène sont susceptibles de réagir, il est possible
20 afin d'améliorer la sélectivité de la réaction, de bloquer l'un deux, à l'aide d'un groupe protecteur. On fait appel aux groupes protecteurs couramment utilisés à ses fins et l'on peut mentionner notamment les groupes de type BOC (butyloxycarbonyl) ou Fmoc (trifluorométhylloxycarbonyl). On peut se référer à
25 l'ouvrage de Theodora W. Greene et al, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (2^{ème} édition) John Wiley & Sons, Inc pour conduire la protection du groupe amino ainsi que sa déprotection.

Comme autres types de substrats nucléophiles, on peut mentionner les hydrazones. Elles peuvent être représentées par la formule suivante :



(If)

dans ladite formule :

- R₁₂, R₁₃, R₁₄, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (Ia).
- au plus l'un des groupes R₁₂ et R₁₃ représente un atome d'hydrogène.

- ou encore, R_{12} et R_{13} peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

5 Les hydrazones mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (If) dans laquelle R_{12} , R_{13} , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C_1 à C_{15} , de préférence de C_1 à C_{10} , un groupe cycloalkyle de C_3 à C_8 , de préférence en C_5 ou C_6 , un groupe aryle ou arylalkyle de C_6 à C_{12} .

10 Comme exemples plus particuliers de groupes R_{12} et R_{13} , on peut mentionner les groupes alkyle de C_1 à C_4 , phényle, benzyle ou naphthyle.

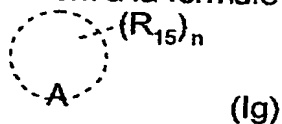
R_{12} et R_{13} peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6. R_{12} et R_{13} forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

15 Dans la formule (If), R_{14} représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C_1 à C_{12} ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C_2 à C_{12} ; un groupe cycloalkyle de préférence en C_3 à C_{12} ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C_6 à C_{12} .

R_{14} représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle $C_1 - C_4$.

25 Des substrats nucléophiles tout à fait bien adaptés à la mise en œuvre du procédé de l'invention sont les dérivés hétérocycliques comprenant au moins un groupe $-N-H$.

Plus précisément, ils répondent à la formule générale (Ig) :



dans ladite formule (Ig) :

- 30
- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un groupe $-NH$,
 - R_{15} , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
 - n représente le nombre de substituants sur le cycle.

35 L'invention s'applique notamment aux composés hétérocycliques monocycliques répondant à la formule (Ig) dans laquelle A symbolise un hétérocycle, saturé ou non, ou aromatique comportant notamment 5 ou 6

atomes dans le cycle pouvant comprendre de 1 ou 3 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène et dont au moins l'un d'entre eux est un atome nucléophile tel que NH.

5 A peut également représenter un composé hétérocyclique polycyclique défini comme étant constitué par au moins 2 hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés ou soit un groupe constitué par au moins un carbocycle aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-
10 condensés.

Il est également possible de partir d'un substrat résultant de l'enchaînement d'un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique tel que précité et d'un carbocycle saturé, insaturé ou aromatique. Par carbocycle, on entend de préférence un cycle de type cycloaliphatique ou aromatique ayant de 3 à 8
15 atomes de carbone, de préférence 6.

Il est à noter que les atomes de carbone de l'hétérocycle peuvent éventuellement être substitués, dans leur totalité ou pour une partie d'entre eux seulement par des groupes R_{15} .

20 Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend du nombre d'atomes dans le cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans la formule (Ig), n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 0 ou 1.

25 Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif.

Le ou les groupes R_{15} , identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

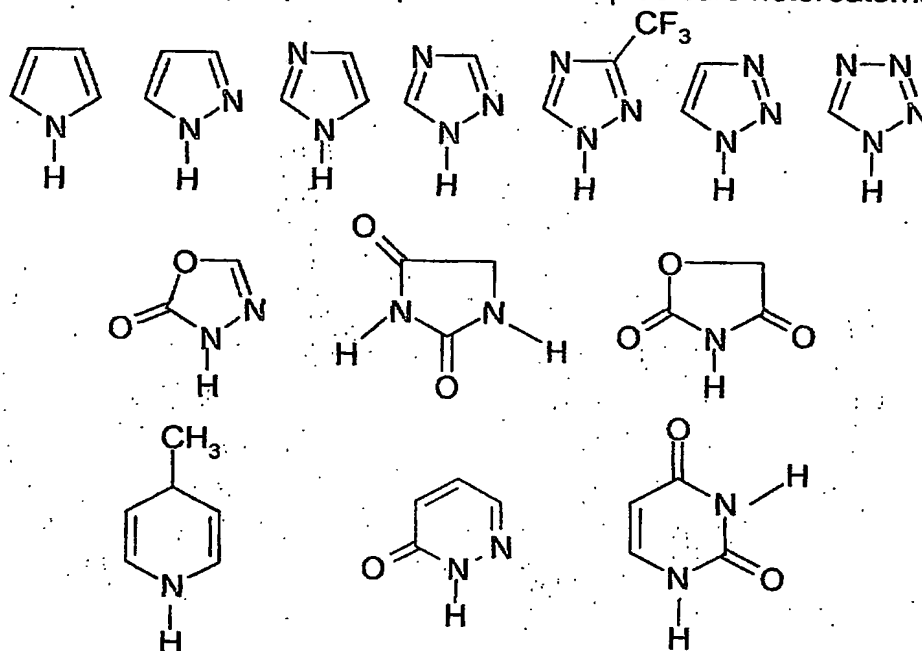
- 30 . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de C_1 à C_6 , de préférence de C_1 à C_4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié, de C_2 à C_6 , de préférence, de C_2 à C_4 , tel que vinyle, allyle,
- 35 . un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié, de C_1 à C_6 , de préférence de C_1 à C_4 tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,

un groupe ou fonction tel que : hydroxyle, thiol, carboxylique, ester, amide, formyle, acyle, aroyle, amide, urée, isocyanate, thioisocyanate, nitrile, azoture, nitro, sulfone, sulfonique, halogène, pseudohalogène, trifluorométhyle.

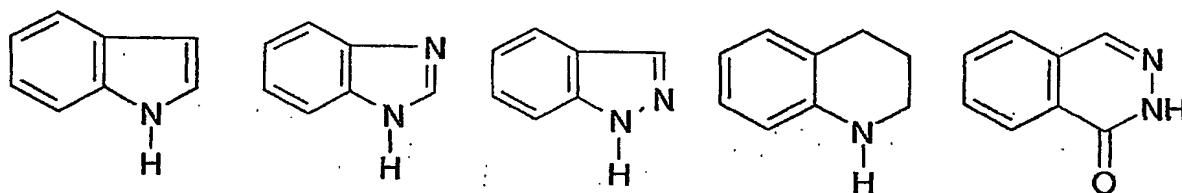
5 La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés répondant à la formule (Ig) dans laquelle le ou les groupes R₁₅ représentent plus particulièrement un groupe alkyle ou alkoxy.

Plus particulièrement, le reste A éventuellement substitué représente, l'un des cycles suivants :

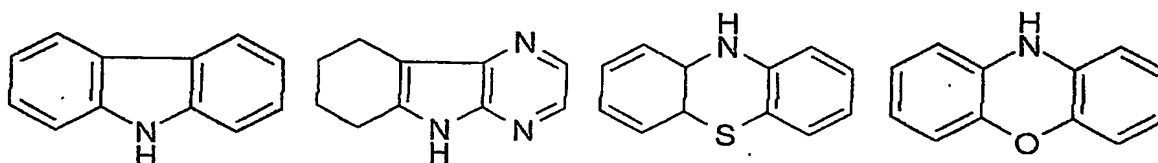
10 - un hétérocycle monocyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



- un bicyclic comprenant un carbocycle et un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



- un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



20

Comme exemples de composés hétérocycliques, on préfère utiliser ceux

qui répondent à la formule (I_g) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

5 Dans le présent texte, sont donnés des listes de composés nucléophiles qui ne sont en aucun cas limitatives et tout type de composé nucléophile peut être envisagé.

10 Les nucléophiles préférés mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les suivants : la diphenylamine, la N-méthyl N-phénylamine, la benzophénone imine, la benzophénone hydrazone, la benzophénone oxime.

Composé aromatique.

15 Conformément au procédé de l'invention, on effectue la création d'une liaison -C-N- ou -C-O- en faisant réagir un composé nucléophile azoté ou oxygéné avec un composé comprenant une insaturation en position α d'un groupe partant.

Plus précisément, il s'agit d'un composé comprenant un groupe partant Y symbolisé par la formule (II) :



dans ladite formule (II) :

20 - R_0 représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison ou une triple liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant.

25 Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé de formule (I) avec un composé de formule (II) dans laquelle :

30 - R_0 représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison ou une triple liaison en position α du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,
 - R_0 représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
 - Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -OSO₂-R_e, dans lequel R_e est
 35 un groupe hydrocarboné.

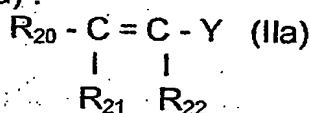
Le composé de formule (II) sera désigné par la suite par "composé porteur d'un groupe partant".

Dans la formule du groupe ester sulfonique, R_e est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. Toutefois, étant donné que Y est un groupe partant, il est intéressant d'un point de vue économique que R_e soit d'une nature simple, et représente plus particulièrement un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes Y, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe R_e représentant un groupe trifluorométhyle.

Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, un atome de brome ou de chlore.

Les composés de formule (II) visés tout particulièrement selon le procédé de l'invention peuvent être classés en trois groupes :

(1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IIa) :



dans ladite formule (IIa) :

- R_{20} , R_{21} et R_{22} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,

- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,

(2) ceux de type aliphatique portant une triple liaison et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :

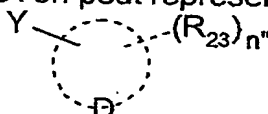


dans ladite formule (IIb) :

- R_{20} a la signification donnée dans la formule (IIa),

- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,

(3) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIc) :



(IIc)

dans laquelle :

- D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R₂₃, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- n" représente le nombre de substituants sur le cycle.

L'invention s'applique aux composés insaturés répondant aux formules (IIa) et (IIb) dans lesquelles R₂₀ représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

L'invention n'exclut pas la présence d'une autre insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une autre triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants dans la mesure où ils ne réagissent pas dans les conditions réactionnelles et l'on peut mentionner notamment un atome d'halogène, un groupe nitrile ou un groupe trifluorométhyle.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.

5 Dans les formules (IIa) et (IIb), R_{20} peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle, de préférence cyclohexyle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphthyle.

10 Quant à R_{21} et R_{22} , ils représentent préférentiellement un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe benzyle.

15 Dans les formules (IIa) et ou (IIb), R_{20} , R_{21} et R_{22} représentent plus particulièrement un atome d'hydrogène ou R_{20} , représente un groupe phényle et R_{21} , R_{22} représentent un atome d'hydrogène.

20 Il est à noter également que les groupes R_{20} , R_{21} peuvent également représenter un groupe fonctionnel dans la mesure où celui n'interfère pas au niveau de la réaction de couplage. On peut citer comme exemples, les fonctions telles que amido, ester, éther, cyano.

Comme exemples de composés répondant aux formules (IIa) et (IIb), on peut citer notamment le chlorure ou le bromure de vinyle ou le β -bromo- ou β -chlorostyrène ou le bromoalcyne, l'iodoalcyne.

25 L'invention s'applique notamment aux composés halogénoaromatiques répondant à la formule (IIc) dans laquelle D est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

30 . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

35 . un hétérocycle aromatique, monocyclique comportant au moins un des hétéroatomes P, O, N et S ou un hétérocycle aromatique polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des

deux cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins un carbocycle et au moins un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

5

Plus particulièrement, le reste D éventuellement substitué représente préférentiellement le reste d'un carbocycle aromatique tel que le benzène, d'un bicyclic aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques tel que le naphthalène ; un bicyclic partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un des deux est aromatique tel que le tétrahydro-1,2,3,4-naphthalène.

10

L'invention envisage également le fait que D peut représenter le reste d'un hétérocycle dans la mesure où il est plus électrophile que le composé répondant à la formule (Ic).

Comme exemples particuliers, on peut citer un hétérocycle aromatique tel que le furane, la pyridine ; un bicyclic aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique tel que le benzofurane, la benzopyridine, un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle tel que le méthylènedioxybenzène ; un bicyclic aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques tel que la 1,8-naphthypyridine ; un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique tel que la tétrahydro-5,6,7,8-quinoléine.

20

Dans le procédé de l'invention, on met en oeuvre préférentiellement un composé halogénoaromatique de formule (IIc) dans laquelle D représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique ou naphthalénique.

25

Le composé aromatique de formule (IIc) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants.

Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants R_{23} sur un noyau aromatique.

Pour des exemples de substituants, on peut se référer à la signification donnée pour R_{15} dans la formule (Ic).

30

R_{23} représente également un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique, comprenant 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote. On peut citer notamment les groupes pyrazolyle ou imidazolyle.

35

Dans la formule (IIc), n'' est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

Comme exemples de composés répondant à la formule (IIc), on peut citer notamment le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

La quantité du composé insaturé porteur d'un groupe partant de formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (IIb) ou (IIc), mise en œuvre est généralement exprimée par rapport à la quantité du composé nucléophile voisine de la stoechiométrie. Ainsi, le rapport entre le nombre de moles du composé insaturé porteur du groupe partant et le nombre de moles du composé nucléophile varie le plus souvent entre 0,9 et 1,5, de préférence entre 1 et 1,2.

Catalyseur.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé nucléophile répondant de préférence aux formules (Ia) à (Ig), avec un composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (IIb) ou (IIc) en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base d'un élément métallique M choisi dans le groupe (VIII) et d'un ligand tel que défini selon l'invention.

Dans le présent texte, on se réfère ci-après à la Classification périodique des éléments publiée dans le Bulletin de la Société Chimique de France, n°1 (1966).

Les différents métaux M peuvent être utilisés en mélange.

Comme exemples de métaux M, on peut citer le fer, le nickel, le ruthénium, le rhodium, le palladium, l'osmium, l'iridium, le platine.

On préfère faire appel au palladium et/ou platine.

Les catalyseurs mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont des produits connus.

Les éléments métalliques M peuvent être apportés sous forme d'un métal finement divisé ou sous forme d'un dérivé inorganique tel qu'un oxyde ou un hydroxyde. Il est possible de faire appel à un sel minéral de préférence, nitrate, sulfate, oxysulfate, halogénure, oxyhalogénure, silicate, carbonate, ou à un dérivé organique de préférence, cyanure, oxalate, acétylacétonate ; alcoolate et encore plus préférentiellement méthylate ou éthylate ; carboxylate et encore plus préférentiellement acétate. Peuvent être également mis en œuvre des complexes, notamment chlorés ou cyanés de métaux M et/ou de métaux alcalins, de préférence sodium, potassium ou d'ammonium.

A titre d'exemples de composés susceptibles d'être mis en œuvre pour la préparation des catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment le bromure de palladium (II), le chlorure de palladium (II), l'iodure de palladium (II), le cyanure de palladium (II), le nitrate de palladium (II) hydraté, l'oxyde de palladium (II), le sulfate de palladium (II) dihydraté, l'acétate de palladium (II), le propionate de palladium (II), le butyrate de palladium (II), le benzoate de

palladium (II), l'acétylacétonate de palladium (II), le tétrachloropalladate (II) d'ammonium, l'hexachloropalladate (IV) de potassium, le nitrate de tétramine de palladium (II), le dichlorobis(acétonitrile) de palladium (II), le dichlorobis(benzonitrile) de palladium (II), le dichloro(1,5-cyclooctadiène) de palladium (II), le dichlorodiamine de palladium (II), le tétrakistriphénylphosphine de palladium (0), l'acétate de palladium (II), le trisbenzylidèneacétonepalladium (0).

A titre d'exemples de catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment, le bromure de platine (II), le chlorure de platine (II), le chlorure de platine (IV), l'iodure de platine (II), le cyanure de platine (II), l'acétylacétonate de platine (II), le bis(oxalato)platinate (II) de potassium, le tétrachloroplatinate (II) d'ammonium, l'hexachloroplatinate (IV) d'ammonium, le tétrachloroplatinate (IV) de sodium hydraté, l'hexachloroplatinate (IV) de sodium hexahydraté, l'hexachloroplatinate (IV) de potassium, l'hexacyanoplatinate (IV) de potassium, le chlorure de tétramine de platine (II) hydraté, l'hydroxyde de tétramine de platine (II) hydraté, le dichlorodiamine de platine (II), le tétrachlorodiamine de platine (IV), le dibromo(1,5-cyclooctadiène) platine (II), le dichloro(1,5-cyclooctadiène) platine (II), le dichlorobis(benzonitrile) de platine (II), le dichlorobis(pyridine) platine (II), l'acide chloroplatinique hexahydraté, le chlorure de bis(éthylènediamine) de platine (II).

Comme autres composés susceptibles d'être utilisés, on peut mentionner entre autres, les dérivés du ruthénium tels que le chlorure de ruthénium (III), le chlorure de ruthénium (IV), le pentafluorure de ruthénium, l'oxyde de ruthénium (II), l'oxyde de ruthénium (IV), l'oxychlorure de ruthénium ammoniacal $\text{Ru}_2(\text{OH})_2\text{Cl}_4 \cdot 7\text{NH}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, l'acétate de ruthénium; les dérivés du rhodium tels que le bromure de rhodium (III), le chlorure de rhodium (III) anhydre, le chlorure de rhodium (III) hydraté, l'iodure de rhodium (III), le nitrate de rhodium (III), l'acétate de rhodium (II) dimère, l'acétylacétonate de rhodium (III), l'hexachlororhodate (III) de sodium hydraté, l'hexachlororhodate (III) d'ammonium, l'acétylacétonatobis(éthylène) de rhodium (I), l'hexanitritorhodate (III) de potassium, le chlorure d'osmium (II), le chlorure d'osmium (III), le chlorure d'osmium (IV), l'iodure d'osmium (IV), l'oxyde d'osmium (II), l'oxyde d'osmium (III), l'oxyde d'osmium (IV): les dérivés de l'iridium tels que le bromure d'iridium (III), le bromure d'iridium (IV), le bromure d'iridium (III), le chlorure d'iridium (II), le chlorure d'iridium (III), le chlorure d'iridium (IV), l'iodure d'iridium (III), l'iodure d'iridium (IV), le nitrate d'iridium (II) hydraté, le sulfate d'iridium (III) hydraté, l'acétate d'iridium (II), le nitrate d'hexamine d'iridium (III), le chlorure d'hexamine d'iridium (III).

Comme exemples spécifiques de dérivés du nickel, on peut citer les halogénures de nickel (II), tels que chlorure, bromure ou iodure de nickel (II) ; le sulfate de nickel (II) ; le carbonate de nickel (II) ; les sels d'acides organiques comprenant de 1 à 18 atomes de carbone tels que notamment acétate, propionate ; les complexes de nickel (II) tels que l'acétylacétonate de nickel (II), le dibromo-bis-(triphenylphosphine) de nickel (II), le dibromo-bis(bipyridine) de nickel (II) ; les complexes de nickel (0) tels que le bis-(cycloocta-1,5-diène) de nickel (0), le bis-diphénylphosphinoéthane de nickel (0).

On peut également faire appel à des catalyseurs à base de fer, généralement sous la forme d'oxyde, d'hydroxydes ou de sels tels que les halogénures, de préférence le chlorure, les nitrates et les sulfates.

Le composé en solution peut être déposé sur un support.

Une forme métallique peut être également déposée sur un support.

Le support est choisi de telle sorte qu'il soit inerte dans les conditions de la réaction.

Comme exemples de supports, on peut faire appel à un support minéral ou organique tel que notamment le charbon, le charbon activé, le noir de carbone, la silice, l'alumine de préférence β , l'oxyde de titane de préférence l'anatase, l'oxyde de zirconium, le sulfate de baryum, les zéolithes naturelles ou synthétiques, par exemple β ou Y.

Le dépôt peut être effectué d'une manière classique, par exemple par adsorption sur le support ou bien selon un procédé sol/gel notamment dans le cas de la silice, de l'oxyde de titane ou de zirconium.

Généralement, le métal est déposé à raison de 0,5 % à 10 %, de préférence de 1 % à 5 % du poids du catalyseur.

Parmi les catalyseurs précités, le catalyseur préféré est le chlorure de palladium, l'acétate de palladium ou le palladium déposé sur charbon.

Le catalyseur peut être mis en œuvre sous forme d'une poudre, de pellets ou bien de granulés.

La quantité de composé apportant l'élément M mise en œuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles dudit composé et le nombre de moles de composé de formule (II) varie généralement entre 0,005 et 1, de préférence entre 0,01 et 0,1.

Ligand :

Intervient dans le procédé de l'invention, un ligand de préférence de type organophosphoré qui peut être choisi de préférence parmi les phosphines ou les phosphites ou les phosphonites qui complexent l'élément métallique.

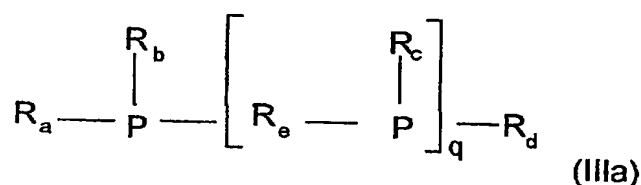
5 Ce complexe est généralement réalisé in situ entre le composé apportant l'élément métallique M et le ligand présent. Mais on peut également préparer ledit complexe extemporanément et l'introduire dans le milieu réactionnel. On peut alors rajouter ou non une quantité supplémentaire de ligand libre.

Le choix du ligand influe sur la sélectivité de la réaction.

10 Un premier classe de ligands sont les phosphines.

On fait appel préférentiellement à des phosphines aliphatiques, cycloaliphatiques, arylaliphatiques ou aromatiques ou à des phosphines mixtes, aliphatiques et/ou cycloaliphatiques et/ou arylaliphatiques et/ou aromatiques.

15 Ces phosphines sont notamment celles qui répondent à la formule générale (IIIa) :

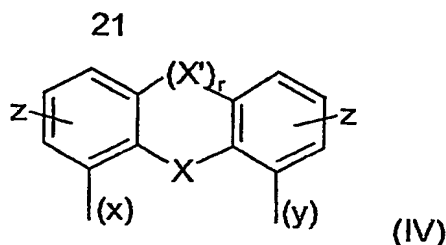


dans ladite formule :

- q est égal à 0 ou 1.

- les groupes R_a , R_b , R_c , R_d , identiques ou différents, représentent :

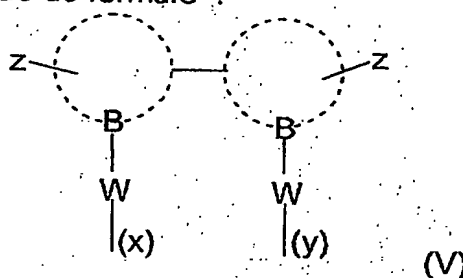
- 20
- . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - 25 . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
 - . un groupe phényle ou biphényle,
 - . un groupe phényle ou biphényle substitué par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe
 - 30 trifluorométhyle,
 - le groupe R_e représente :
 - . un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - 35 . un groupe aromatique de formule :



dans laquelle :

- ♦ Z représente un groupe alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle,
- ♦ X un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ♦ si r est égal à 1, X' représente un lien valentiel, un atome d'oxygène, de soufre ou de silicium ou un groupe alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ♦ si r est égal à 0, les deux cycles ne sont pas liés,
- ♦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe R_e symbolisé par la formule (IV) et les atomes de phosphore,

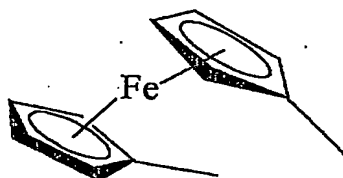
un groupe aromatique de formule :



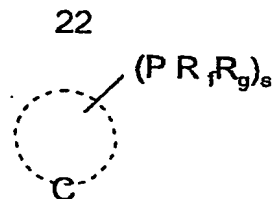
dans laquelle :

- ♦ Z a la signification donnée précédemment,
- ♦ B représente le reste d'un cycle benzénique ou naphthalénique,
- ♦ W représente un lien valentiel, un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ♦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe R_e symbolisé par la formule (V) et les atomes de phosphore,

un groupe ferrocène de formule :



D'autres phosphines convenant à la mise en œuvre du procédé de l'invention répondent à la formule générale (IIIb) :



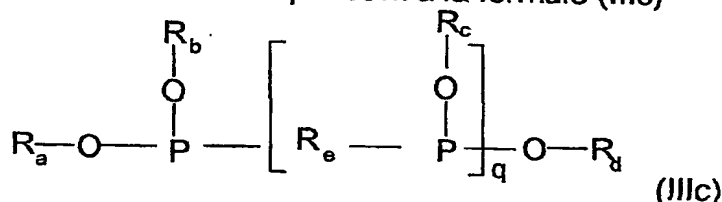
(IIIb)

dans laquelle :

- ♦ C représente le reste d'un cycle pentane ou cyclohexane,
- ♦ R_f , R_g , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_a ou R_b , dans la formule (IIIa),
- ♦ s est un nombre égal de 1 à 6, de préférence égal à 4.

Dans la formule (IIIb), C est préférentiellement le reste d'un cyclohexane et R_f et R_g représentent un groupe phényle, le nombre s étant égal à 4.

On peut également mettre en œuvre un ligand de type phosphite ou phosphonite et notamment ceux répondant à la formule (IIIc)



dans ladite formule, les groupes R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , et le symbole q ont la signification donnée pour la formule (IIIa).

A titre d'exemples de telles phosphines, on peut citer non limitativement :

la tricyclohexylphosphine, la triméthylphosphine, la triéthylphosphine, la tri-*n*-butylphosphine, la triisobutylphosphine, la tri-*tert*-butylphosphine, la tribenzylphosphine, la dicyclohexylphénylphosphine, le 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl, la triphénylphosphine, la diméthylphénylphosphine, la diéthylphénylphosphine, la di-*tert*-butylphénylphosphine, la tri(*p*-tolyl)phosphine, l'isopropyldiphénylphosphine, le tris(pentafluorophényl)phosphine, le tri(*o*-tolyl)phosphine, le bis-diphénylphosphinométhane, le bis-diphénylphosphinoéthane, le bis-diphénylphosphinopropane, le bis-diphénylphosphinobutane, le bis-diphénylphosphinopentane, le bis-diphénylphosphinoferrocène, le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP), le bis-[(2-diphénylphosphino)phényl]éther (DPEPHOS), la 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (XANTPHOS) ; le tétrakis-(2,4-di-*tert*,-butylphényl)-4-4'-diphénylènebisphosphonite.

La quantité de ligand, exprimée par le rapport entre le nombre de moles de ligand (exprimée en atome de phosphore) et le nombre de moles de catalyseur (exprimée en élément métallique) varie entre 1 et 5, de préférence entre 2 et 3.

Base

Intervient également dans le procédé de l'invention, une base dont la fonction est de piéger le groupe partant.

5 Conformément au procédé de l'invention, on fait appel à un hydroxyde d'ammonium ou d'un métal monovalent et/ou d'un métal bivalent, de préférence un métal alcalin et/ou alcalino-terreux.

Comme exemples plus spécifiques de bases à utiliser, on peut citer un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, de potassium ou de 10 césium et un hydroxyde de métal alcalino-terreux tel que le magnésium, le calcium, le baryum ; un hydroxyde d'un métal du groupe IIB tel que le zinc.

Parmi les bases, on choisit préférentiellement l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

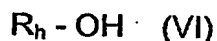
On peut mettre la base sous une forme solide ou en solution de 15 préférence très concentrée, par exemple de 10 à 15 mol/litre, de préférence aux environs de 12 mol/litre.

La quantité de base mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles du composé aromatique portant le groupe partant varie préférentiellement entre 1 et 1,4.

20

Solvant de type alcool

Le solvant de type alcool qui intervient dans le procédé de l'invention peut être symbolisé par la formule suivante :



25 dans ladite formule (VI) :

- R_h représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un 30 groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

Le solvant choisi préférentiellement répond à la formule (VI) dans laquelle R_h représente un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

35 R_h représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une double ou triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un
5 hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse de l'un des
10 substituants suivants : -OR_i, -NR_iR_i dans ces formules, les groupes R_i identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle ou un groupe phényle.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié
15 peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle etc...

Le reste aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut
20 être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le reste aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel ou par un atome ou un groupe fonctionnel par exemple , -O-.

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des
25 substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques ou hétérocycliques 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène. Il est possible qu'il y ait un substituant
30 dans la mesure où ils n'interfèrent pas dans la réaction de couplage. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Dans la formule générale (VI), R_h peut représenter également un groupe
35 carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par 1 à 5 groupes R₅ de préférence 1 à 3, R₅ ayant les significations énoncées précédemment.

Comme exemples préférés de groupes R_n , on peut citer les groupes cyclohexyle ou cyclohexényle, éventuellement substitués par des groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les solvants mis en œuvre peuvent être du type mono- ou polyalcool, éther-alcool ou amino-alcool ou leurs mélanges.

Dans la classe des alcools, on préfère les alcools primaires ou tertiaires et les alcools secondaires dans la mesure où ils sont encombrés c'est-à-dire que les deux atomes de carbone en position α soient substitués.

Comme exemples d'alcools, on peut citer les alcools aliphatiques inférieurs ayant de 1 à 5 atomes de carbone, tels que par exemple, le méthanol, l'éthanol, le trifluoroéthanol, le propanol, l'alcool isopropylique, le butanol, l'alcool isobutylique, l'alcool sec-butylique, le tert-butanol, le pentanol, l'alcool isopentylique, l'alcool sec-pentylique et l'alcool tert-pentylique, l'éther monoéthylique d'éthylèneglycol, ainsi que les alcools aliphatiques supérieurs ayant au moins 6 et jusqu'à environ 20 atomes de carbone, tels que par exemple, l'hexanol, l'heptanol, l'alcool isoheptylique, l'octanol, l'alcool isooctylique, l'éthyl-2 hexanol, l'alcool sec-octylique, l'alcool tert-octylique, le nonanol, l'alcool isononylique, le décanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'octadécanol, l'hexadécanol, l'alcool oléylique, l'alcool eicosylique, l'éther monoéthylique de diéthylèneglycol. On peut mettre en œuvre des alcools cycloaliphatiques ayant de 3 à environ 20 atomes de carbone, tel que, par exemple, le cyclopropanol, le cyclobutanol, le cyclopentanol, le cyclohexanol, le cycloheptanol, le cyclooctanol, le cyclododécanol, le tripropylcyclohexanol, le méthylcyclohexanol et le méthylcycloheptanol, ou bien un alcool aliphatique porteur d'un groupement aromatique ayant de 7 à environ 20 atomes de carbone tel que par exemple l'alcool benzylique, l'alcool phénéthylique, l'alcool phénylpropylique, l'alcool phényloctadécylique et l'alcool naphtyldécylique ou un alcool aliphatique porteur d'un groupement hétérocyclique par exemple le furfural.

Il est également possible de mettre en œuvre des polyols (notamment les polyoxyéthylèneglycols) tels que, par exemple, l'éthylène glycol, le benzylglycol, le diéthylène glycol, le triéthylène glycol, le propylène glycol, le glycérol.

Parmi les alcools précités, on met en œuvre de préférence dans le procédé de l'invention, les alcools primaires ou tertiaires ayant 1 à 4 atomes de carbone.

Parmi tous ces solvants, on préfère le n-butanol, le tert-butanol, l'éthylène glycol, l'alcool tert-amylque.

On peut également citer comme exemples de solvants de type amino-alcool, la N,N-diméthyléthanolamine ; de type éther-alcool, le méthoxyéthanol, le 1-méthoxy-propane-2-ol (DOWANOL®).

5 Les solvants préférés sont le tert-butanol, l'éthylène glycol, le méthoxyéthanol.

La quantité de solvant de type alcool mise en œuvre est déterminée de telle sorte que la concentration du composé porteur du groupe partant dans le solvant organique soit de préférence comprise entre 0,5 et 2 mol/litre, de préférence aux environs de 1 mole/litre.

10

Co-solvant.

Selon une variante du procédé de l'invention, on peut associer le solvant de type alcool avec un autre solvant, de préférence de type aprotique apolaire.

15 Il est donc possible qu'il y ait un co-solvant et l'on peut citer plus particulièrement les hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques, ou aromatiques.

A titre d'exemples d'hydrocarbures aliphatiques, on peut citer plus particulièrement les paraffines tels que notamment, l'hexane, le cyclohexane, le méthylcyclohexane, les coupes pétrolières type éther de pétrole. On peut citer 20 plus particulièrement les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, le cumène, le mésitylène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso.

Il est à noter que la quantité de co-solvant mise en œuvre peut 25 représenter de 1 à 50 % du volume du solvant de type alcool, de préférence de 10 à 20 %.

La réaction de couplage entre le composé nucléophile et le composé insaturé porteur du groupe partant a lieu à une température qui est avantageusement située entre 50°C et 200°C, de préférence, entre 80°C et 30 150°C, et encore plus préférentiellement entre 90°C et 110°C.

La réaction de couplage est généralement mise en œuvre sous pression atmosphérique mais des pressions plus élevées pouvant atteindre par exemple 10 Bar peuvent être également utilisées.

D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en œuvre.

35 Un ordre préféré de mise en œuvre des réactifs consiste à charger le composé porteur du groupe partant de formule (II), la base, le solvant de type alcool, éventuellement le co-solvant. On ajoute le catalyseur préformé ou pas ce qui signifie que l'élément métallique M peut être apporté soit déjà sous la

forme d'un complexe comprenant l'un des ligands préalablement cités ou bien l'élément métallique M et le ligand sont introduits séparément dans le milieu.

Le complexe métallique peut être préparé en début de réaction à partir du ligand et du composé apportant l'élément métallique M.

- 5 Le complexe catalytique peut être obtenu par exemple par chauffage entre 20°C et 60°C du composé apportant l'élément M et du ligand dans le ou les solvants utilisés pour conduire la réaction.

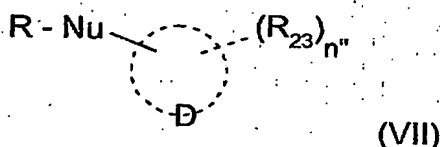
Après introduction du catalyseur, on porte le milieu réactionnel à la température de réaction choisie.

- 10 On additionne le composé nucléophile répondant de préférence à l'une de formules (Ia) à (Ig).

Ce dernier peut être ajouté sous forme solide, fondu ou en solution dans l'un ou les solvants précités, soit en une seule fois, soit par fractions ou en continu.

- 15 On contrôle l'avancement de la réaction en suivant la disparition du composé porteur du groupe partant.

- En fin de réaction, on obtient un produit du type $R - Nu - R_0$, R représentant le reste du composé nucléophile, et plus particulièrement un produit arylé comprenant le reste du composé nucléophile et le reste du composé électrophile qui répond préférentiellement à la formule (VII) suivante :
- 20



dans ladite formule (VII), D, R, R_{23} et n'' ont la signification donnée précédemment et Nu représente un atome d'oxygène ou d'azote.

- 25 On récupère le composé obtenu selon les techniques classiques utilisées.

On peut par exemple extraire le produit souhaité dans un solvant organique, par exemple un hydrocarbure, de préférence le xylène

Généralement, on concentre la phase organique et l'on fait précipiter le produit par ajout d'un co-solvant, notamment le méthanol, l'éthanol,

30 l'isopropanol.

On sépare le produit précipité selon les techniques classiques de séparation solide-liquide, notamment par filtration.

- 35 On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention. Ces exemples sont donnés à titre indicatif, sans caractère limitatif.

Dans les exemples, le taux de transformation (TT) correspond au rapport entre le nombre de substrat transformées et le nombre de moles de substrat engagées.

Le rendement (RR) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat engagées.

La sélectivité (RT) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat transformées.

Exemple 1

Dans un réacteur de 20 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 mL de 2-méthoxyéthanol.

Dans un tube de schlenk de 5 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl dans 7 mL de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1 mL) est transféré dans le réacteur.

Après trois heures d'agitation à 105°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale (TT = 100 %) et un rendement (RT) de 91 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est déterminé par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

25

Exemple 2

Dans un réacteur de 20 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 mL d'éthylèneglycol.

Dans un tube de schlenk de 5 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl dans 7 mL de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1 mL) est transféré dans le réacteur.

Après vingt heures d'agitation à 105°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale (TT = 100 %) et un rendement RT de 35 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

5

Exemple 3

Dans un réacteur de 20 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 mL de *N,N*-diméthyléthanolamine.

10

15

Dans un tube de schlenk de 5 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl dans 7 mL de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1mL) est transféré dans le réacteur.

20

Après vingt heures d'agitation à 105°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale et un rendement de 27 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

Exemple 4

25

Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 0,28 mol) et 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) dans 200 mL de *t*-butanol dégazé.

30

Dans un tube de schlenk de 100mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 mL de *t*-butanol dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

35

La solution est portée à 84°C et l'hydrazone de la benzophénone solide (6,5 g x 6 ; 1 éq ; 0,2 mol) est régulièrement additionnée par portions pendant deux heures.

Après six heures d'agitation, la conversion du 4-bromotoluène est totale (TT = 100 %) et un rendement RR de 87 % en *N*-tolyl-hydrazone de la

benzophénone est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

Exemple 5

5 Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 33,6 g d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 0,84 mol) et 102,62 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,6 mol) dans 240 mL de *t*-butanol dégazé.

10 Dans un tube de schlenk de 100 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 135 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0006 mol) et 437 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0012 mol) dans 30 mL de *t*-butanol dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

15 La solution est portée à 84°C et l'hydrazone de la benzophénone solide (29,4 g x 4 ; 1 éq ; 0,6 mol) est régulièrement additionnée par portions pendant deux heures.

Après douze heures d'agitation, le mélange est hydrolysé par 100 mL d'eau déminéralisée et 150 mL de xylène sont additionnés.

20 Les phases sont séparées.

En refroidissant (3°C), la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone cristallise dans la phase organique.

Après filtration et lavage à l'éthanol, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue sous forme de cristaux jaune pale avec un

25 rendement isolé de 87,4 % (confirmé par un rendement analytique de 89 % et une pureté RMN de 98 %).

Exemple 6

30 Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium en microperles (1,4 éq ; 0,28 mol ; diamètre 0,7mm) et 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) dans 200 mL de *t*-butanol dégazé.

35 Dans un tube de schlenk de 100mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 15 mL de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est ensuite transféré dans le réacteur.

La solution est portée à 84°C et l'hydrazone de la benzophénone solide (13,1 g x 3 ; 1 éq ; 0,2 mol) est régulièrement additionnée par portions pendant
5 deux heures.

Après vingt heures d'agitation, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue avec un rendement analytique de 92 % (référence interne : hexacosane).

10 Exemple 7

Dans un réacteur de 2 L surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 588,8 g de l'hydrazone de la benzophénone dans 800 mL de tertibutanol dégazé.

15 Ce réacteur est monté en cascade avec un réacteur de 6 L surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte dans lequel sont chargés 168 g d'hydroxyde de sodium en microperles (1,4 éq ; 4,2 mol ; diamètre 0,7 mm) et 513 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 3 mol) dans 2 L de *t*-butanol dégazé.

20 Dans un tube de schlenk de 100 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 673,5 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,003 mol) et 2,184 g de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,006 mol) dans 200 mL de toluène dégazé.

25 Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur de 6 L.

Le mélange réactionnel est porté à 84°C.

L'hydrazone de la benzophénone en solution est coulée dans le réacteur de 6 L en 1h 30 environ.

30 Après vingt heures d'agitation, le mélange est hydrolysé par 2 L d'eau déminéralisée et 2 L de xylène sont additionnés.

La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

35 Une cristallisation dans l'éthanol à 3°C permet d'obtenir la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pale avec un rendement isolé de 90 % (pureté RMN de 97 %).

Exemple 8

Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (11,2 g ; 1,4 éq ; 0,28 mmol dans 20 ml d'eau déminéralisée), le 4-bromotoluène (34,2 g ; 1 éq ; 0,2 mol) et l'hydrazone de la benzophénone (39,4 g ; 1 éq ; 0,2 mol) dans 200 mL de *t*-butanol dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 mL de toluène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après vingt-deux heures d'agitation à 84°C, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue avec un rendement analytique de 45 % (référence interne : hexacosane).

Exemple 9

Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190mL d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 mL d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 mL d'eau et 100 mL de xylène sont ajoutés.

La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pale avec un rendement de 92 % (pureté RMN de 98 %).

Exemple 10

Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190 mL d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 22,4 mg d'acétate de palladium (0,05 % mol ; 0,0001 mol) et 72,8 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0002 mol) dans 20 mL d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après six heures d'agitation à 103°C, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue avec un rendement analytique de 89 % (étalon interne : hexacosane).

Exemple 11

Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mmol), 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190 mL d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 mL muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 4,48 mg d'acétate de palladium (0,001 % mol ; 0,00002 mol) et 14,56 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,00004 mol) dans 20 mL d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après 48 heures d'agitation à 103°C, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue avec un rendement analytique de 48 % (étalon interne : hexacosane).

Exemple 12

Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 38,29 g de 4-bromochlorobenzène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 180 mL d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1% mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de xylène dégazé.

5 Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et 100 ml de xylène sont ajoutés.

10 La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-p-chlorophényl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pâle avec un rendement de 97%.

15 Exemple 13

Dans un réacteur de 500 mL surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 31,40 g de 4-bromobenzène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1
20 éq ; 0,2 mol) dans 180 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1% mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de xylène dégazé.

25 Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et 100 ml de xylène sont ajoutés.

30 La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-phényl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pâle avec un rendement de 95%.

35 Exemple 14

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 37,40 g de 4-

bromoanisole (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 180 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

5 Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1% mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

10 Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et 100 ml de xylène sont ajoutés.

La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

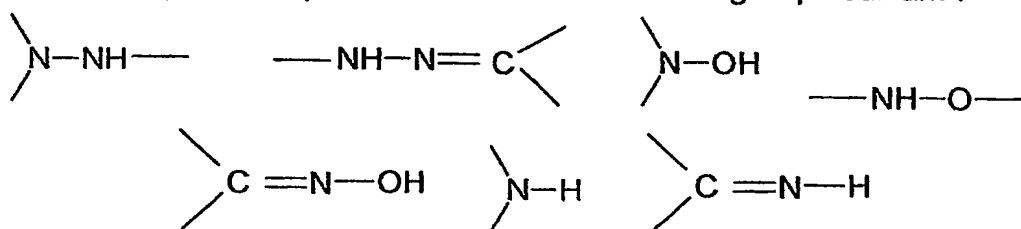
15 Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-methoxyphényl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pale avec un rendement de 87%.

REVENDEICATIONS

1 - Procédé de création d'une liaison carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un hétéroatome susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison carbone-hétéroatome, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, éventuellement d'un ligand, caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un hydroxyde métallique ou d'ammonium associé à un solvant de type alcool.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome d'oxygène et/ou au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre : ledit atome d'azote pouvant être apporté par un groupe fonctionnel ou inclus dans un cycle sous forme de NH.

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome ou groupe suivant :

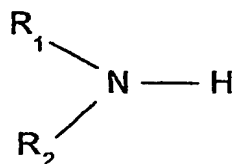


4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est une amine primaire ou secondaire ; une imine ; une oxime ; une hydroxylamine ; une hydrazine ; une hydrazone ; un hétérocycle azoté.

6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :

37

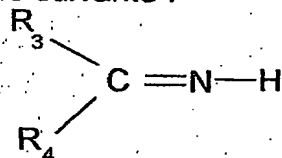


(la)

dans ladite formule (la) :

- R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- au plus l'un des groupes R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène.

7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :

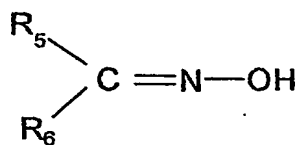


(lb)

dans ladite formule :

- R_3 et R_4 , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (la),
- au plus l'un des groupes R_3 et R_4 représente un atome d'hydrogène.

8 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :

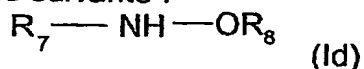


(lc)

dans ladite formule :

- R_5 et R_6 , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (la),
- au plus l'un des groupes R_5 et R_6 représente un atome d'hydrogène.

9 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



(ld)

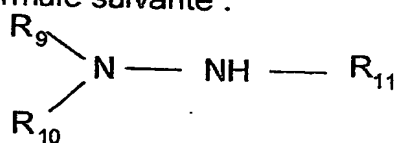
dans ladite formule :

- R₇ a la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (Ia) à l'exception d'un atome d'hydrogène,
- R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,

5

- 10 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :

10



(Ie)

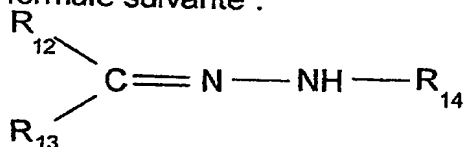
dans ladite formule :

- R₉, R₁₀, R₁₁, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (Ia).
- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur G,
- au plus l'un des groupes R₉ et R₁₀ représente un atome d'hydrogène.
- ou encore, R₉ et R₁₀ peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

15

20

~~11 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :~~



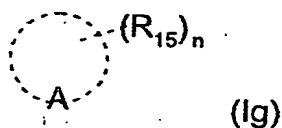
(If)

25 dans ladite formule :

- R₁₂, R₁₃, R₁₄, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R₁ et R₂ dans la formule (Ia).
- au plus l'un des groupes R₁₂ et R₁₃ représente un atome d'hydrogène.
- ou encore, R₁₂ et R₁₃ peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

30

12 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule (Ig) :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un groupe -NH,
- R₁₅, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule (Ig) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

14 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est l'aniline, la N-méthylaniline, la diphenylamine, la benzylamine, la dibenzylamine, la N-méthyl N-phénylamine, la benzophénone imine, la benzophénone hydrazone, la benzophénone oxime

15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant Y répond à la formule (II) :



dans ladite formule (II) :

- R₀ représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison ou une triple liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant.

16 - Procédé selon la revendication 15 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle :

- R₀ représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison ou une triple liaison en position α du groupe partant ou un

groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,

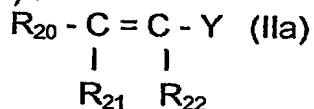
- R_0 représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

5 - Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule $-\text{OSO}_2 - R_e$, dans lequel R_e est un groupe hydrocarboné.

10 17 - Procédé selon l'une des revendications 15 et 16 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle Y représente un atome de brome ou de chlore ou un ester sulfonique de formule $-\text{OSO}_2 - R_e$, dans laquelle R_e est un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle.

15 18 - Procédé selon l'une des revendications 15 à 17 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant répondant à la formule (II), est choisi parmi les composés suivants :

20 - (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IIa) :



dans ladite formule (IIa) :

25 - R_{20} , R_{21} et R_{22} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que

30 précités,

- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,

- (2) ceux de type aliphatique portant une triple liaison et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :

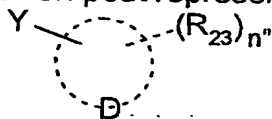
35 $R_{20} - C \equiv C - Y \quad (\text{IIb})$

dans ladite formule (IIb) :

- R_{20} a la signification donnée dans la formule (IIa),

- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,

- (3) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIc) :



(IIc)

dans laquelle :

- 5 - D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique; aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R₂₃, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- 10 - n" représente le nombre de substituants sur le cycle.

19 - Procédé selon l'une des revendications 15 à 18 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II) est choisi parmi : le chlorure de vinyle, le bromure de vinyle, le bromoalcyne, l'iodoalcyne, le β-bromostyrène, le β-chlorostyrène, le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 34 caractérisé par le fait que le catalyseur comprend au moins l'un des éléments métalliques M suivants : le fer, le nickel, le ruthénium, le rhodium, le palladium, l'osmium, l'iridium, le platine.

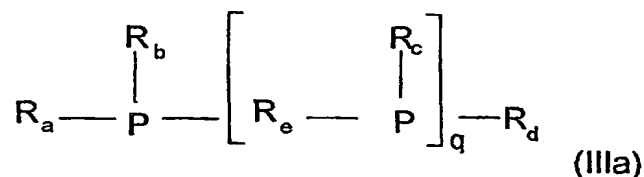
21 - Procédé selon la revendication 20 caractérisé par le fait que le catalyseur est un catalyseur au palladium et/ou au platine.

22 - Procédé selon l'une des revendications 20 et 21 caractérisé par le fait que l'élément métallique M est apporté sous forme d'un métal finement divisé ou sous forme d'un dérivé inorganique tel qu'un oxyde ou un hydroxyde ; sous forme d'un sel minéral de préférence, nitrate, sulfate, oxysulfate, halogénure, oxyhalogénure, silicate, carbonate ; sous forme d'un dérivé organique de préférence, cyanure, oxalate, acétylacétonate ; alcoolate et encore plus préférentiellement méthylate ou éthylate ; carboxylate et encore plus préférentiellement acétate sous forme de complexe, notamment chloré ou cyané de métaux M et/ou de métaux alcalins, de préférence sodium, potassium ou d'ammonium.

23 - Procédé selon l'une des revendications 20 à 22 caractérisé par le fait que l'élément M est apporté par l'acétate de palladium.

24 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 23 caractérisé par le fait que le ligand est une phosphine ou un phosphite ou un phosphonite.

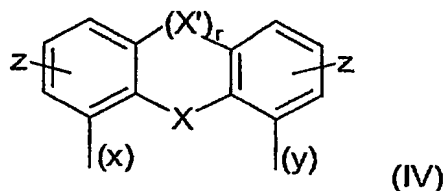
25 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que la phosphine répond à la formule suivante :



10 dans ladite formule :

- q est égal à 0 ou 1.
- les groupes R_a , R_b , R_c , R_d , identiques ou différents, représentent :
 - . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - 15 . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
 - 20 . un groupe phényle ou biphényle,
 - . un groupe phényle ou biphényle substitué par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle,

- 25 - le groupe R_e représente :
- . un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - . un groupe aromatique de formule :



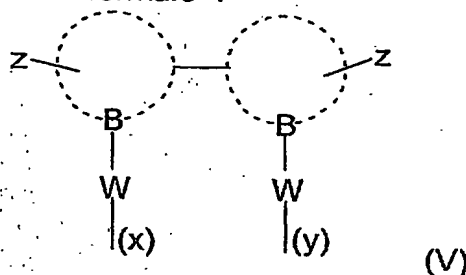
30 dans laquelle :

- . Z représente un groupe alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle,

43

- ♦ X un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ♦ si r est égal à 1, X' représente un lien valentiel, un atome d'oxygène, de soufre ou de silicium ou un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ♦ si r est égal à 0, les deux cycles ne sont pas liés,
- ♦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe R_e symbolisé par la formule (IV) et les atomes de phosphore,

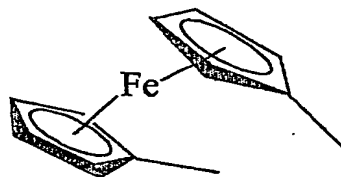
un groupe aromatique de formule :



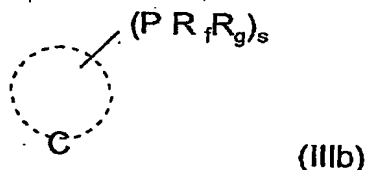
dans laquelle :

- ♦ Z a la signification donnée précédemment,
- ♦ B représente le reste d'un cycle benzénique ou naphthalénique,
- ♦ W représente un lien valentiel, un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ♦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe R_e symbolisé par la formule (V) et les atomes de phosphore,

un groupe ferrocène de formule :



26 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que la phosphine répond à la formule suivante :

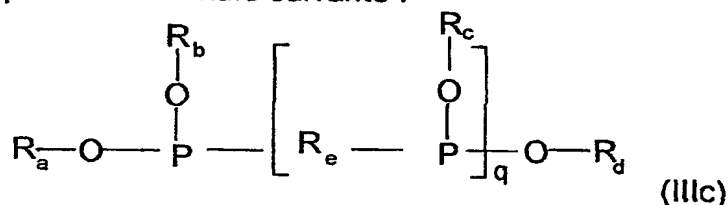


dans laquelle :

- ♦ C représente le reste d'un cycle pentane ou cyclohexane,

- ♦ R_f , R_g , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_a ou R_b , dans la formule (IIIa),
- ♦ s est un nombre égal de 1 à 6, de préférence égal à 4.

- 5 27 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que le phosphonite répond à la formule suivante :



dans ladite formule, les groupes R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , et le symbole q ont la signification donnée pour la formule (IIIa).

10

- 28 - Procédé selon l'une des revendications 24 à 27 caractérisé par le fait que le ligand est choisi parmi : la tricyclohexylphosphine, la triméthylphosphine, la triéthylphosphine, la tri-*n*-butylphosphine, la triisobutylphosphine, la tri-*tert*-butylphosphine, la tribenzylphosphine, la dicyclohexylphénylphosphine, le 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl, la triphénylphosphine, la diméthylphénylphosphine, la diéthylphénylphosphine, la di-*tert*-butylphénylphosphine, la tri(*p*-tolyl)phosphine, l'isopropyldiphénylphosphine, le tris(pentafluorophényl)phosphine, le tri(*o*-tolyl)phosphine, le bis-diphénylphosphinométhane, le bis-diphénylphosphinoéthane, le bis-diphénylphosphinopropane, le bis-diphénylphosphinobutane, le bis-diphénylphosphinopentane, le bis-diphénylphosphinoferrocène, le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP), le bis-[(2-diphénylphosphino)phényl]éther (DPEPHOS), la 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (XANTPHOS) ; le tétrakis-(2,4-di-*tert*,-butylphényl)-4-4'-diphénylènebisphosphonite.

20

- 29 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 28 caractérisé par le fait que la base est un hydroxyde d'ammonium ou d'un métal monovalent et/ou d'un métal bivalent, de préférence un métal alcalin et/ou alcalino-terreux.

30

- 30 - Procédé selon la revendication 29 caractérisé par le fait que la base est la soude.

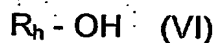
35

- 31 - Procédé selon l'une des revendications 29 et 30 caractérisé par le fait que la base est introduite sous une forme solide ou en solution.

32 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 31 caractérisé par le fait que le solvant est un mono- ou un polyalcool, un éther-alcool ou un amino-alcool ou leurs mélanges.

5

33 - Procédé selon la revendication 32 caractérisé par le fait que l'alcool répond à la formule suivante :



dans ladite formule (VI) :

10

- R_h représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

15

34 - Procédé selon la revendication 33 caractérisé par le fait que l'alcool est un alcool primaire, secondaire encombré ou un alcool tertiaire.

20

35 - Procédé selon la revendication 32 caractérisé par le fait que le solvant est le n-butanol, le tert-butanol, l'éthylène glycol, la N,N-diméthyléthanolamine ; le méthoxyéthanol, le 1-méthoxy-propan-2-ol mais de préférence le tert-butanol.

25

36 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on associe le solvant de type alcool avec un solvant aprotique apolaire.

30

37 - Procédé selon la revendication 36 caractérisé par le fait que le solvant aprotique apolaire est un hydrocarbure aliphatique, cycloaliphatique ou aromatique.

35

38 - Procédé selon l'une des revendications 36 et 37 caractérisé par le fait que le solvant aprotique polaire est un hydrocarbure aliphatique de préférence l'hexane, le cyclohexane, le méthylcyclohexane, les coupes pétrolières type éther de pétrole ; un hydrocarbure aromatique de préférence benzène, le toluène, les xylènes, le cumène, le mesitylène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso.

39 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 38 caractérisé par le fait que la quantité de co-solvant mise en œuvre représente de 1 à 50 % du volume du solvant de type alcool, de préférence de 10 à 20 %.

5 40 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 39 caractérisé par le fait que la réaction de couplage entre le composé nucléophile et le composé insaturé porteur du groupe partant, a lieu à une température qui est avantageusement située entre 50°C et 200°C, de préférence, entre 80°C et 150°C, et encore plus préférentiellement entre 90°C et 110°C.

10

41 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 40 caractérisé par le fait que l'on charge le composé insaturé porteur du groupe partant de préférence de formule (II), la base, le solvant de type alcool, éventuellement le co-solvant ; on ajoute séparément dans le milieu, le composé apportant l'élément métallique M et le ligand ou bien le complexe métallique préformé ; on porte le milieu réactionnel à la température de réaction choisie ; on ajoute ensuite le composé nucléophile de préférence de formule (Ia) à (Ig) puis l'on récupère le produit de couplage obtenu.

15



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
 Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

ceifa
 N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 67 - Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..
 (Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250899

| | | | |
|--|-----------------------------|---|----------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | R 03053 | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 0305826 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCÉDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-HÉTÉROATOME. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : RHODIA CHIMIE 26, quai Alphonse Le Gallo F-92512 BOULOGNE-BILLANCOURT | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | MAUGER | |
| Prénoms | | Christelle | |
| Adresse | Rue | 7, rue du Perron | |
| | Code postal et ville | 69600 | OULLINS. |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | MIGNANI | |
| Prénoms | | Gérard | |
| Adresse | Rue | 2, avenue des Frères Lumière | |
| | Code postal et ville | 69008 | LYON |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | 15 mai 2003 Marie-Claude DUTRUC-ROSSET | |

PCT/FR2004/001159

